

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GEMCITABINE STADA, 38 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab gemtsitabiinvesinikkloriidi, mis vastab 38 mg gemtsitabiinile.

Üks viaal 5,26 ml infusioonilahuse kontsentradiiga sisaldab gemtsitabiinvesinikkloriidi, mis vastab 200 mg gemtsitabiinile.

Üks viaal 26,3 ml infusioonilahuse kontsentradiiga sisaldab gemtsitabiinvesinikkloriidi, mis vastab 1000 mg gemtsitabiinile.

Üks viaal 39,5 ml infusioonilahuse kontsentradiiga sisaldab gemtsitabiinvesinikkloriidi, mis vastab 1500 mg gemtsitabiinile.

Üks viaal 52,6 ml infusioonilahuse kontsentradiiga sisaldab gemtsitabiinvesinikkloriidi, mis vastab 2000 mg gemtsitabiinile.

INN: *Gemcitabinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks viaal sisaldab 3,32 mg/ml (0,144 mmol/ml) naatriumi ja 421 mg/ml 96%-list etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge, värvitu kuni kergelt kollakas lahus.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Lokaalselt levinud või metastaseerunud kusepõievähi ravi kombinatsioonis tsisplatiiniga.

Lokaalselt levinud või metastaseerunud pankrease adenokartsinoomi ravi.

Lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide esmavaliku ravi kombinatsioonis tsisplatiiniga. Gemtsitabiini monoterapiat võib kaaluda eakatel või patsientidel sooritusstaatusega 2.

Lokaalselt levinud või metastaseerunud epiteliaalse munasarjavähi retsidiivi ravi kombinatsioonis karboplatiiniga patsientidel, kellel on esinenud pärast platiinipreparaadiga teostatud esmast ravi vähemalt 6-kuuline retsidiivivaba periood.

Lokaalselt korduva või metastaseerunud mitteopereeritava rinnanäärmevähi ravi kombinatsioonis paklitakseeeliga patsientidel, kellel on tekkinud retsidiiv pärast adjuvant/neoadjuvant keemiaravi. Eelnev keemiaravi pidi sisaldama antratsükliini, kui need ei olnud vastunäidustatud.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Gemtsitabiinravi tohib ordineerida ainult arst, kellel on pädevus vähivastase kemoteeraapia kasutamiseks.

### Annustamine

#### Kusepõievähk

##### *Kombineeritud ravi*

Gemtsitabiini soovituslik annus on  $1000 \text{ mg/m}^2$ , manustatuna 30-minutilise infusioonina. Annused tuleb manustada iga 28-päevase ravitsükli 1., 8. ja 15. päeval kombinatsioonis tsisplatiiniga. Tsisplatiini manustatakse soovitatavas annuses  $70 \text{ mg/m}^2$  iga 28-päevase ravitsükli 1. päeval pärast gemtsitabiini või 2. päeval. Seejärel seda neljanädalast ravitsükli korratakse. Olenevalt patsiendil täheldatavast toksilisuse raskusastmest, võib iga uue ravitsükliga või ravitsükli jooksul annust vähendada.

#### Pankreasevähk

Gemtsitabiini soovitatav annus on  $1000 \text{ mg/m}^2$ , manustatuna veenisisesse infusioonina 30 minuti jooksul. Seda tuleb korrata üks kord nädalas kuni seitsme nädala jooksul, millele järgneb ühe nädala pikkune vaheaeg. Seejärel, järgnevate ravitsüklike jooksul, tuleb manustada infusiooni üks kord nädalas kolme järjestikuse nädala jooksul, millele järgneb ühe nädala pikkune vaheaeg. Annust võib vähendada vastavalt patsiendil täheldatud toksilisuse raskusastmele, kas iga uue ravitsükliga või ravitsükli jooksul.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

##### *Monoteeraapia*

Gemtsitabiini soovitatav annus on  $1000 \text{ mg/m}^2$ , mis manustatakse 30-minutilise veenisisesse infusioonina. Seda tuleb manustada üks kord nädalas 3 nädala jooksul, millele järgneb ühe nädala pikkune vaheaeg. Seejärel korratakse seda 4-nädalast ravitsükli. Annust võib vähendada vastavalt patsiendil täheldatud toksilisuse raskusastmele kas iga uue ravitsükliga või selle kestel.

##### *Kombineeritud kasutamine*

Gemtsitabiini soovitatav annus on  $1250 \text{ mg/kehapinna m}^2$ , manustatuna 30-minutilise veenisisesse infusioonina ravitsükli (21 päeva) 1. ja 8. päeval. Annust võib vähendada vastavalt patsiendil täheldatud toksilisuse raskusastmele kas iga uue ravitsükliga või ravitsükli jooksul. Tsisplatiini on kasutatud annustes  $75\text{...}100 \text{ mg/m}^2$  üks kord 3 nädala jooksul.

#### Rinnanäärmevähk

##### *Kombineeritud ravi*

Gemtsitabiini soovitatakse kombinatsioonis paklitakseeliga kasutada nii, et iga 21-päevase ravitsükli 1. päeval manustatakse paklitakseeli  $175 \text{ mg/m}^2$  ligikaudu 3-tunnise intravenoosse infusioonina, mille järel manustatakse 1. ja 8. päeval 30-minutilise intravenoosse infusioonina gemtsitabiini  $1250 \text{ mg/m}^2$ . Olenevalt patsiendil täheldatud toksilisuse raskusastmest, võib iga ravitsükliga või ravitsükli jooksul annust vähendada. Enne gemtsitabiin+paklitakseeli kombinatsiooniga ravi alustamist peab granulotsüütide absoluutarv olema vähemalt  $1500 (x10^6/l)$ .

#### Munasarjavähk

##### *Kombineeritud ravi*

Gemtsitabiini kombinatsioonis karboplatiiniga soovitatakse kasutada nii, et iga 21-päevase ravitsükli 1. ja 8.päeval manustatakse gemtsitabiini  $1000 \text{ mg/m}^2$  veeniinfusiooni teel 30 minuti jooksul. Karboplatiini manustatakse 1. päeval gemtsitabiini järel arvestusega, et saavutatakse AUC  $4,0 \text{ mg/ml/min}$ . Olenevalt patsiendil täheldatud toksilisuse raskusastmest, võib iga ravitsükliga või ravitsükli jooksul annust vähendada.

### Toksilisuse jälgimine ja annuse korrigeerimine vastavalt toksilisusele

### Annuse korrigeerimine tulenevalt mittehmatoloogilisest toksilisusest

Mittehematoloogilise toksilisuse avastamiseks tuleb perioodiliselt teha arstlikke läbivaatusi ning kontrollida neeru- ja maksafunktsiooni. Olenevalt patsiendil täheldatud toksilistest nähtudest, võib iga ravitsükliga või ravitsükli jooksul annust vähendada. Üldiselt tuleb raske (3. või 4. aste) mittehmatoloogilise toksilisuse puhul, v.a iiveldus/oksendamine, gemtsitabiinravi vahele jätta või annust vähendada, olenevalt raviarsti otsusest. Annuseid tuleb vahele jätta, kuni raviarsti hinnangul on toksilisuse nähud taandunud.

Tsisplatiini, karboplatiini ja paklitakseeli annuste kohandamist kombineeritud ravi puhul vaata vastavatest ravimi omaduste kokkuvõtetest.

### Annuse korrigeerimine tulenevalt hematoloogilisest toksilisusest

#### *Ravitsükli alustamine*

Kõigi näidustuste korral tuleb patsiendil kontrollida enne iga annust trombotsüütide ja granulotsüütide arvu. Enne ravitsükli alustamist patsientidel peab olema granulotsüütide absoluutarv vähemalt 1500 ( $\times 10^6/l$ ) ja trombotsüütide arv 100 000 ( $\times 10^6/l$ ).

#### *Ravitsükli ajal*

Ravitsükli ajal tuleb gemtsitabiini annust korrigeerida vastavalt järgmistele tabelitele:

<b>Gemtsitabiini annuse korrigeerimine ravitsükli ajal kusepõievähi, mitteväikerakk-kopsuvähi ja pankreasevähi puhul, kui seda kasutatakse monoterapiana või kombinatsioonis koos tsisplatiiniga</b>			
<b>Granulotsüütide absoluutarv (<math>\times 10^6/l</math>)</b>		<b>Trombotsüütide arv (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Protsent gemtsitabiini standardsest annusest (%)</b>
>1000	ja	>100 000	100
500...1000	või	50 000...100 000	75
<500	või	< 50 000	Annus vahele jätta*

\*Vahelejäetud ravi ei taasalustata ravitsükli jooksul enne, kui granulotsüütide absoluutarv on vähemalt 500 ( $\times 10^6/l$ ) ja trombotsüütide arv 50 000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Gemtsitabiini annuse korrigeerimine ravitsükli ajal rinnanäärmevähi puhul, kui seda kasutatakse kombinatsioonis koos paklitakseeliga</b>			
<b>Granulotsüütide absoluutarv (<math>\times 10^6/l</math>)</b>		<b>Trombotsüütide arv (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Protsent gemtsitabiini standardsest annusest (%)</b>
$\geq 1200$	ja	>75 000	100
1000...<1200	või	50 000...75 000	75
700...<1000	ja	$\geq 50 000$	50
<700	või	<50 000	Annus vahele jätta*

\*Vahelejäetud ravi ei taasalustata ravitsükli ajal. Ravi taasalustatakse järgmise tsükli 1. päevast, niipea kui granulotsüütide absoluutarv jõuab väärtuseni vähemalt 1500 ( $\times 10^6/l$ ) ja trombotsüütide arv 100 000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Gemtsitabiini annuse korrigeerimine ravitsükli ajal munasarjavähi puhul, kui seda kasutatakse kombinatsioonis koos karboplatiiniga</b>			
<b>Granulotsüütide absoluutarv (<math>\times 10^6/l</math>)</b>		<b>Trombotsüütide arv (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Protsent gemtsitabiini standardsest annusest (%)</b>
>1500	ja	$\geq 100 000$	100
1000...1500	või	75 000...100 000	50
<1000	või	<75 000	Annus vahele jätta*

\* Vahelejäetud ravi ei taasalustata ravitsükli ajal. Ravi taasalustatakse järgmise tsükli 1. päevast, niipea kui granulotsüütide absoluutarv jõuab väärtuseni vähemalt 1500 ( $\times 10^6/l$ ) ja trombotsüütide arv 100 000 ( $\times 10^6/l$ ).

*Annuse korrigeerimised hematoloogilise toksilisuse tõttu järgnevate ravitsükli ajal, kõigi näidustuste puhul*

Järgmiste hematoloogilise toksilisuse nähtude puhul tuleb gemtsitabiini annust vähendada 75%-ni esialgse ravitsükli algannusest:

- Granulotsüütide absoluutarv  $<500 \times 10^6/l$  rohkem kui 5 päeva jooksul
- Granulotsüütide absoluutarv  $<100 \times 10^6/l$  rohkem kui 3 päeva jooksul
- Febriilne neutropeenia
- Trombotsüüte  $<25\ 000 \times 10^6/l$
- Toksilisuse tõttu ravitsükli edasilükkamine rohkem kui 1 nädala võrra

#### Manustamisviis

Gemtsitabiin on infusiooni ajal hästi talutav ning seda võib manustada ambulatoorselt. Ekstrasvatsiooni tekkimisel tuleb infusioon tavaliselt otsekohe lõpetada ning alustada uuesti teise veresoone. Pärast manustamist tuleb patsienti tähelepanelikult jälgida.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

#### Patsientide erigrupid

##### Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Maksa- või neerukahjustusega patsientidel tuleb gemtsitabiini kasutada ettevaatlikult, kuna kliinilistest uuringutest saadud informatsioon on ebapiisav, et anda selgeid annustamissoovitusi nendele patsiendipopulatsioonidele (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

##### Eakad (> 65-aastased)

Üle 65-aastased patsiendid on gemtsitabiini hästi talunud. Puuduvad tõendid, mis viitaksid annuse korrigeerimise vajadusele eakatel patsientidel peale nende soovitude, mis kehtivad kõigi patsientide puhul (vt lõik 5.2).

##### Lapsed (< 18-aastased)

Gemtsitabiini ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel, kuna ohutuse ja efektiivsuse andmed on ebapiisavad.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.  
Imetamine (vt lõik 4.6).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

On ilmnenu, et infusioonitajaja pikendamine ja sagedasem manustamine suurendavad toksilisust.

#### Heamatoloogiline toksilisus

Gemtsitabiin võib põhjustada luuüdi funktsiooni supressiooni, mille tagajärjeks on leukopeenia, trombotsütopeenia ja aneemia.

Gemtsitabiini saavatel patsientidel tuleb enne igat annust kontrollida trombotsüütide, leukotsüütide ja granulotsüütide arvu. Ravimist põhjustatud luuüdi supressiooni avastamisel tuleb kaaluda ravi lõpetamist või korrigeerimist (vt lõik 4.2). Siiski müelosupressioon on lühiajaline ning ei vaja tavaliselt annuse vähendamist ja ainult harva vajab ravi katkestamist.

Pärast gemtsitabiini manustamise lõpetamist võib perifeerses veres vererakkude hulk jätkuvalt väheneda. Luuüdi funktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb ravi alustada ettevaatusega.

Nagu teiste tsütotoksiliste ravimite puhul, tuleb arvestada kumulatiivse luuüdi supressiooni riskiga ka gemtsitabiinravi kasutamisel koos teiste kemoterapeutikumidega.

### Maksa- ja neerukahjustus

Maksa- või neerukahjustusega patsientidel tuleb gemtsitabiini kasutada ettevaatlikult, kuna kliinilistest uuringutest saadud informatsioon on ebapiisav, et anda selgeid annustamissoovitusi nendele patsiendipopulatsioonidele (vt lõik 4.2).

Gemtsitabiini manustamine sellistele patsientidele, kellel esinevad metastaasid maksas või anamneesis on hepatiit, alkoholism või maksatsirroos, võib põhjustada kaasuva maksakahjustuse ägenemist.

Perioodiliselt tuleb teostada neeru- ja maksafunktsiooni laboratoorset hindamist (sh viroloogilised testid).

### Samaaegne kiiritusravi

Samaaegne kiiritusravi (kasutatakse samaaegselt või kuni 7-päevase vahega): On teatatud toksilisusest (vt lisainfo ja kasutussoovitused lõik 4.5).

### Vaktsineerimine elusvaktsiinidega

Gemtsitabiiniga ravitavatele patsientidele ei soovitata manustada kollapalaviku vaktsiini ja teisi nõrgestatud elusvaktsiine (vt lõik 4.5).

### Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom

Gemtsitabiini ainsa ravimina või kombineeritult teiste kemoterapeutikumidega saavatel patsientidel on teatatud pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*) esinemisest koos sellest tulenevate potentsiaalselt raskete tagajärgedega. Enamusel gemtsitabiinraviga PRES'i kogenud patsientidest teatati ägedast hüpertensioonist ja krampiaktiivsusest, kuid võivad esineda ka teised sümptomid, nt peavalu, letargia, segasus ja pimedaks jäämine. Diagnoos kinnitatakse magnetresonantsuuringuga (MRI, *magnetic resonance imaging*). Õigete meetmete rakendamisel on PRES tavaliselt pöörduva iseloomuga. Kui PRES tekib ravi ajal, tuleb gemtsitabiini manustamine jäädavalt lõpetada ja alustada sobivat toetavat ravi, sh vererõhu kontroll ja krambivastane ravi.

### Kardiovaskulaarsüsteemi häired

Kuna gemtsitabiiniga kaasneb südame ja/või veresoonkonna häirete risk, tuleb olla eriti tähelepanelik selliste patsientidega, kellel on anamneesis kardiovaskulaarsed haigused.

### Kapillaaride läbilaskvuse sündroom

Gemtsitabiini ainsa ravimina või kombineeritult teiste kemoterapeutikumidega saavatel patsientidel on teatatud kapillaaride läbilaskvuse sündroomist (vt lõik 4.8). Varase avastamise ja asjakohase ravi korral on see seisund tavaliselt ravitav, kuid teatatud on fataalse lõppega juhtumitest. Seisundit iseloomustab süsteemsete kapillaaride liigne läbilaskvus, mille tõttu imenduvad vedelikud ja proteiinid intravaskulaarsest ruumist rakuvahemikku. Kliiniliste tunnuste hulka kuuluva generaliseerunud tursed, kehakaalu tõus, hüpoalbumineemia, raskekujuline hüpotensioon, äge neerufunktsiooni kahjustus ja kopsuturse. Kui kapillaaride läbilaskvuse sündroom tekib ravi ajal, tuleb gemtsitabiinravi katkestada ja rakendada sobivaid toetavaid meetmeid. Kapillaaride läbilaskvuse sündroom võib välja kujuneda ka hilisemate ravitsükli käigus ning seda on kirjanduses seostatud täiskasvanute respiratoorse distressi sündroomiga.

### Pulmonaalsed häired

Seoses gemtsitabiinraviga on teatatud toimetest kopsudele, mis on mõnikord rasked (nt kopsuturse, interstitsiaalne pneumoonia või täiskasvanu respiratoorne distressi sündroom). Kui peaksid tekkima sellised kõrvaltoimed, tuleb kaaluda gemtsitabiinravi lõpetamist. Toetavate meetme varajane kasutamine võib aidata sellist seisundit parandada.

### Neerukahjustus

#### *Hemolüütilis-ureemiline sündroom*

Gemtsitabiini saavatel patsientidel on harva teatatud kliinilistest leidudest (turuletulekujärgsed andmed), mis on omased hemolüütilis-ureemilisele sündroomile (HUS) (vt lõik 4.8). HUS on

potentsiaalselt eluohtlik häire. Gemtsitabiin tuleb ära jätta mikroangiopaatilisele hemolüütilisele aneemiale viitavate sümptomite ilmnemisel, milleks võivad olla hemoglobiinisisalduse kiire langus koos kaasuva trombotsütopeeniaga, seerumi bilirubiini-, seerumi kreatiniini-, vere urea lämmastiku- või LDH-sisalduse tõus. Neerupuudulikkus ei pruugi pärast ravi lõpetamist taanduda ning vajalikuks võib osutuda dialüüsravi.

### Fertiilsus

Fertiilsusuuringutes põhjustas gemtsitabiin isastel hiirtel hüpospermatogeneesi (vt lõik 5.3). Seetõttu soovitatakse gemtsitabiiniga ravitavatel meestel ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi lõppu mitte last eostada ning otsida täiendavat teavet sperma krüokonserveerimise kohta enne ravi algust, kuna gemtsitabiinravi võib põhjustada viljatust (vt lõik 4.6).

### Abiained

#### *Natrium*

See ravim sisaldab 7,6 mmol (175 mg) naatriumi 2 g annuse kohta. Arvesse võtta kontrollitud soolasisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

#### *Etanool*

See ravim sisaldab 421 mg/ml 96%-list etanooli. See võib põhjustada alkoholiga seotud kõrvaltoimeid, kui seda ei lahjendata nõutaval viisil. Ravimi lahjendamise juhiseid tuleb täpselt järgida (vt lõik 6.6). See võib olla kahjulik ka patsientide puhul, kellel esineb alkoholism ning seda tuleks arvesse võtta ka raseduse ajal ja samuti kõrge riskiga patsientide puhul, nagu maksahaigusega või epilepsiat põdevad patsiendid. Tähelepanu tuleb pöörata võimalikule mõjule kesknärvisüsteemile ja muudele mõjudele.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Spetsiifilisi koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud (vt lõik 5.2).

### Kiiritusravi

Kaasnev kiiritusravi (manustatuna samaaegselt või kuni 7-päevase vahega) – Selle multimodaalse raviga kaasnev toksilisus on paljudest erinevatest faktoritest, sh gemtsitabiini annusest, manustamise sagedusest, kiirgusdoosist, kiiritusravi planeerimistehnikast, sihtkoest ja kiirguse sihtmahust. Prekliiniliste ja kliiniliste uuringutulemuste andmeil omab gemtsitabiin radiosensibiliseerivat toimet. Ühes üksikus uuringus, milles gemtsitabiini manustati kuni 6 järjestikuse nädala jooksul annuses 1000 mg/kehapinna m<sup>2</sup> kohta samaaegselt rindkere raviotstarbelise kiiritusega mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidele, täheldati märkimisväärset toksilisust raskete ja potentsiaalselt eluohtlike mukosiitide, eriti ösofagiidi ja pneumoonia kujul, eelkõige nendel patsientidel, kes said kiiritusravi suurtes mahtudes (ravimahtude mediaanväärtus oli 4795 cm<sup>3</sup>). Järgnevad uuringud – näiteks mitteväikerakk-kopsuvähi II faasi uuring, milles kasutati rindkere kiirgusdoose 66 Gy koos gemtsitabiiniga (600 mg/m<sup>2</sup>, neli korda) ja tsisplatiiniga (80 mg/m<sup>2</sup>, kaks korda) 6 nädala jooksul – on näidanud, et gemtsitabiini on võimalik manustada väiksemates annustes samaaegselt prognoositava toksilisusega kiiritusraviga. Seni ei ole kindlaks määratud optimaalset annustamisskeemi gemtsitabiini ohutuks manustamiseks koos kiiritusraviga kõigi kasvajatüüpide puhul.

Järjestikune ravi (manustatuna rohkem kui 7-päevase vaheajaga) – Andmete analüüs ei viita mingile toksilisuse suurenemisele kui gemtsitabiini manustatakse rohkem kui 7 päeva enne või pärast kiiritust, v.a kiirguskahjustuse taasteke. Andmed näitavad, et gemtsitabiinravi tohib alustada pärast seda, kui kiirituse akuutsed toimed on lahenenud või vähemalt üks nädal pärast kiiritust.

Nii samaaegse kui mittesamaaegse gemtsitabiini kasutamise korral on teatatud sihtkoe kiirituskahjustusi (nt ösofagiit, koliit ja pneumoonia).

### Muud

Kollapalaviku ja teisi nõrgestatud elusvaktsiine ei soovitata kasutada süsteemse, võimalik, et letaalse lõppega haiguse riski tõttu, eriti nõrgenenud immuunvastusega patsientidel.

Selles ravimis sisalduv alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Gemtsitabiini kasutamise kohta rasedatel puuduvad adekvaatsed andmed. Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Tuginedes loomkatsete tulemustele ja gemtsitabiini toimemehhanismile, tohib seda ravimit raseduse ajal kasutada vaid selge näidustuse olemasolul. Naistele tuleb soovitada gemtsitabiinravi ajal mitte rasestuda ja kui see peaks siiski juhtuma, sellest otsekohe raviarsti informeerida.

##### Imetamine

Seni ei ole teada, kas gemtsitabiin eritub inimese rinnapiima, seetõttu ei saa välistada kõrvaltoimete teket rinnaga toidetaval lapsel. Gemtsitabiinravi ajal tuleb imetamine katkestada.

##### Fertiilsus

Fertiilsusuuringutes põhjustas gemtsitabiin isastel hiirtel hüpospermatogeneesi (vt lõik 5.3). Seetõttu soovitatakse gemtsitabiiniga ravitavatel meestel ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi lõppu mitte last eostada ning otsida täiendavat teavet sperma krüokonserveerimise kohta enne ravi, kuna gemtsitabiinravi võib põhjustada viljatust.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid autojuhtimist ja masinate kasutamise võimet mõjutavate toimete kohta ravimiga ei ole läbi viidud. Siiski on teatatud, et gemtsitabiin võib põhjustada kergelt kuni mõõdukat unisust, eriti tarbides koos alkoholiga. Patsiente tuleb hoiatada mitte autot juhtida ega masinaid kasutada, kuni on selgunud, et nad ei muutu uniseks.

Selles ravimis sisalduv alkoholi kogus võib kahjustada võimet juhtida autot või kasutada masinaid.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini registreeritud gemtsitabiinraviga kaasnevateks kõrvaltoimeteks on:

iiveldus kas koos oksendamisega või ilma, maksa transaminaaside (AST/ALT) ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, teatatud ligikaudu 60 %-l patsientidest; proteiinuuria ja hematuuria, teatatud ligikaudu 50 %-l patsientidest; düspnoe, teatatud 10...40 %-l patsientidest (kõige suurem esinemissagedus kopsuvähki põdevatel patsientidel); allergilised nahalööbed esinevad ligikaudu 25 %-l patsientidest ning nendega kaasneb sügelus 10 %-l patsientidest.

Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste olenevad annusest, infusioonikiirusest ja annustevahelise intervalli pikkusest (vt lõik 4.4). Annust limiteerivateks kõrvaltoimeteks on trombotsüütide, leukotsüütide ja granulotsüütide arvu vähenemine (vt lõik 4.2).

##### Kliiniliste uuringute andmed

Esinemissagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1\ 000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

Järgnev kõrvaltoimete ja nende esinemissageduste tabel põhineb kliiniliste uuringute andmetel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage <ul style="list-style-type: none"><li>• Leukopeenia (neutropeenina 3.aste = 19,3%; 4. aste = 6%). Luuüdi supressioon on tavaliselt kerge kuni mõõdukas ning mõjutab tavaliselt granulotsüütide arvu (vt lõigud 4.2 ja 4.4)</li><li>• Trombotsütopeenina</li><li>• Aneemia</li></ul>

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>
	<p>Sage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febriline neutropeenია</li> </ul> <p>Väga harv</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombotsütoos</li> </ul>
Immuunsüsteemi häired	<p>Väga harv</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafülaktoidne reaktsioon</li> </ul>
Ainevahetus- ja toitumishäired	<p>Sage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isutus</li> </ul>
Närvisüsteemi häired	<p>Sage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peavalu</li> <li>• Unetus</li> <li>• Unisus</li> </ul> <p>Aeg-ajalt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tserebrovaskulaarne haigestumine</li> </ul> <p>Väga harv</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (vt lõik 4.4.)</li> </ul>
Südame häired	<p>Aeg-ajalt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arütmiaid, peamiselt supraventrikulaarsed</li> <li>• Südamepuudulikkus</li> </ul> <p>Harv</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Müokardiinfarkt</li> </ul>
Vaskulaarsed häired	<p>Harv</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perifeerse vaskuliidi ja gangreeni kliinilised sümptomid</li> <li>• Hüpotensioon</li> </ul> <p>Väga harv</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapillaarse lekke sündroom (vt lõik 4.4)</li> </ul>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<p>Väga sage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Düspnoe – tavaliselt kerge ning möödub kiiresti ilma ravita</li> </ul> <p>Sage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Köha</li> <li>• Nohu</li> </ul> <p>Aeg-ajalt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interstitsiaalne pneumoonia (vt lõik 4.4)</li> <li>• Bronhospasm – tavaliselt kerge ja mööduv, kuid võib vajada parenteraalset ravi</li> </ul> <p>Harv</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kopsuturse</li> <li>• Täiskasvanu respiratoorne distressi sündroom (vt lõik 4.4)</li> </ul>
Seedetrakti häired	<p>Väga sage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oksendamine</li> <li>• Iiveldus</li> </ul> <p>Sage</p>



Organsüsteemi klass	Esinemissagedus
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kõhulahtisus</li> <li>• Stomatiit ja suuhaavandid</li> <li>• Kõhukinnisus</li> </ul> <p>Väga harv</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isheemiline koliit</li> </ul>
Maksa ja sapiteede häired	<p>Väga sage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maksa transaminaaside (AST ja ALT) ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus</li> </ul> <p>Sage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirubiinitaseme tõus</li> </ul> <p>Aeg-ajalt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tõsine maksatoksilisus, sh maksapuudulikkus ja surm</li> </ul> <p>Harv</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gamma-glutamüültransferaasi (GGT) taseme tõus</li> </ul>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<p>Väga sage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergiline nahalööve, millega sageli kaasneb sügelus</li> <li>• Alopeesia</li> </ul> <p>Sage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sügelus</li> <li>• Higestamine</li> </ul> <p>Harv</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rasked nahareaktsioonid, sh deskvamatsioon ja bulloossed nahalööbed</li> <li>• Haavandid</li> <li>• Villide ja haavandite teke</li> <li>• Ketendus</li> </ul> <p>Väga harv</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksiline epidermaalne nekrolüüs</li> <li>• Stevensi-Johnsoni sündroom</li> </ul>
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	<p>Sage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seljavalu</li> <li>• Lihasvalu</li> </ul>
Neerude ja kuseteede häired	<p>Väga sage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematuuria</li> <li>• Kerge proteiinuuria</li> </ul> <p>Aeg-ajalt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neerupuudulikkus (vt lõik 4.4)</li> <li>• Hemolüütilis-ureemiline sündroom (vt lõik 4.4)</li> </ul>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<p>Väga sage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gripitaolised sümptomid – kõige sagedasemad sümptomid on palavik, peavalu, külmavärinad, lihasvalu, nõrkus ja isutus. Samuti on täheldatud köha, nohu, halba enesetunnet, higestamist ja unehäireid.</li> <li>• Turse/perifeerne turse – sh näoturse. Turse on tavaliselt pärast ravi lõpetamist mööduv.</li> </ul>

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus
	Sage <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palavik</li> <li>• Nõrkus</li> <li>• Kül mavärinad</li> </ul> Harv <ul style="list-style-type: none"> <li>• Süstekoha reaktsioonid, peamiselt kerged</li> </ul>
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Harv <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kiirguskahjustus (vt lõik 4.5).</li> <li>• Kiirguskahjustuse taasteke</li> </ul>

Kombineeritud ravi rinnaäärmevähi korral

Gemtsitabiini kasutamisel kombinatsioonis paklitakseeliga suureneb 3. ja 4. astme hematoloogilise toksilisuse, eriti neutropeenia, esinemissagedus. Siiski nende kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisega ei kaasne infektsioonide või veritsusjuhtumite esinemissageduse suurenemist. Väsimus ja febriline neutropeenia esinevad sagedamini kui gemtsitabiini kasutatakse kombinatsioonis paklitakseeliga. Väsimus, mis ei ole seotud aneemiaga, laheneb tavaliselt pärast esimest ravitsükli.

3. ja 4. astme kõrvaltoimed Paklitakseel <i>versus</i> gemtsitabiin + paklitakseel				
	Patsientide arv (%)			
	Paklitakseeli rühm (N=259)		Gemtsitabiini + paklitakseeli rühm (N=262)	
	3. aste	4. aste	3. aste	4. aste
Laboratoorsed näitajad				
Aneemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombotsütopeenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropeenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Mittelaboratoorsed näitajad				
Febriilne neutropeenia	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Väsimus	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Kõhulahtisus	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motoorne neuropaatia	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Sensoorne neuropaatia	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

\*Üle 7 päeva kestev 4. astme neutropeenia esines 12,6%-l patsientidest kombineeritud ravigrupis ja 5,0%-l patsientidest paklitakseeli grupis.

Kombineeritud kasutamine kusepõievähi korral

3. ja 4. astme kõrvaltoimed MVAC <i>versus</i> gemtsitabiin + tsisplatiin				
	Patsientide arv (%)			
	MVAC'i (metotreksaat, vinblastiin, doksorubitsiin ja tsisplatiin) rühm (N=196)		Gemtsitabiini + tsisplatiini rühm (N=200)	
	3. aste	4. aste	3. aste	4. aste
Laboratoorsed näitajad				
Aneemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombotsütopeenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Mittelaboratoorsed näitajad				
Iiveldus ja oksendamine	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)

Kõhulahtisus	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infektsioon	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatiit	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Kombineeritud kasutamine munasarjavähi korral

3. ja 4. astme kõrvaltoimed Karboplatiin <i>versus</i> gemtsitabiin + karboplatiin				
	Patsientide arv (%)			
	Karboplatiini rühm (N=174)		Gemtsitabiini + karboplatiini rühm (N=175)	
	3. aste	4. aste	3. aste	4. aste
Laboratoorsed näitajad				
Aneemia	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropeenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombotsütopeenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leukopeenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Mittelaboratoorsed näitajad				
Verejooks	0 (0)	0 (0)	3 (1,8)	0 (0)
Febriilne neutropeenia	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Infektsioon ilma neutropeeniata	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)

Sensoorne neuropaatia oli sagedasem kombineeritud ravigrupis kui karboplatiini monoterapia grupis.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### 4.9 Üleannustamine

Gemtsitabiini üleannustamise korral antidoot ei ole teada. Annused kuni 5700 mg/m<sup>2</sup> manustatuna üks kord kahe nädala jooksul 30-minutilise veeniinfusioonina on olnud kliiniliselt lubatava toksilisusega. Kui võib kahtlustada üleannustamist, siis peab patsiendil teostama vajalikud vereanalüüsid ja vajadusel tuleb rakendada toetavat ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: pürimidiini analoogid  
ATC-kood: L01BC05

Tsütotoksiline aktiivsus rakukultuurides

Gemtsitabiin avaldab märkimisväärset tsütotoksilist toimet erinevatesse hiirekultuuride ja inimese kasvajakudesse. Selle toime on faasispetsiifiline, seega gemtsitabiin hävitab eeskätt rakke, mis on läbimas DNA sünteesi (S-faasi) ja teatud olukordades blokeerib rakkude progressiooni G<sub>1</sub>/S-faasi vaheseoses. Gemtsitabiini *in vitro* tsütotoksilisus sõltub nii kontsentratsioonist kui ajast.

Kasvajavastane aktiivsus prekliinilistes mudelites

Loomade kasvajamudelites sõltub gemtsitabiini kasvajavastane aktiivsus annustamisskeemist. Kui gemtsitabiini igapäevaselt manustati katseloomadele, täheldati loomade kõrget suremust, kusjuures kasvajavastane aktiivsus oli minimaalne. Ent kui gemtsitabiini manustada iga kolme või nelja päeva

tagant, võib gemtsitabiini manustada mitteletaalsetes annustes, mis avaldavad kindlat kasvavastast toimet hiirel paljude kasvajate korral.

### Toimemehhanism

Rakumetabolism ja toimemehhanism: Pürimidiini antimetaboliit gemtsitabiin (dFdC) metaboliseerub intratsellulaarselt nukleosiidi kinaaside abil aktiivseks difosfaat- (dFdCDP) ja trifosfaat- (dFdCTP) nukleosiidiks. Gemtsitabiini tsütotoksiline aktiivsus põhineb DNA sünteesi pärssimisel kahe toimemehhanismi, dFdCDP ja dFdCTP poolt. Esmalt inhibeerib dFdCDP ribonukleotiidide reduktaasi, mis ainuomaselt katalüüsib reaktsioone, mis toodavad DNA sünteesi jaoks deoksünukleosiidtrifosfaate (dCTP). Selle ensüümi inhibeerimine dFdCDP poolt põhjustab deoksünukleosiidide ja eriti dCTP kontsentratsioonide vähenemist. Teiseks konkureerib dFdCTP dCTP-ga DNA-sse tungimisel (enesevõimendus).

Samuti võib väike kogus gemtsitabiini sattuda ka RNA-sse. dCTP intratsellulaarse kontsentratsiooni vähenemine suurendab dFdCTP tungimist DNA-sse. DNA polümeraas epsilon ei suuda gemtsitabiini DNA ahelast eraldada ja parandada kasvavaid DNA ahelaid. Pärast gemtsitabiini tungimist DNA-sse lisandub DNA ahelale veel üks nukleotiid. Pärast seda lisandumist toimub suures osas DNA edasise sünteesi täielik pärssimine (ahela varjatud lõpetamine). Gemtsitabiin põhjustab pärast DNA-sse tungimist programmeeritud rakusurma, mida nimetatakse apoptoosiks.

### Kliinilised andmed

#### Kusepõievähk

Randomiseeritud III faasi uuring, millesse oli kaasatud 405 kaugelearenenud või metastaseerunud uroteliaalse üleminekuapteeli kartsinoomiga patsienti, ei näidanud mingit erinevust kahe ravirühma vahel – gemtsitabiin/tsisplatiin vs metotreksaat/vinblastiin/adriamütsiin/tsisplatiin (MVAC), kui võtta aluseks elulemuse mediaanväärtused (vastavalt 12,8 ja 14,8 kuud,  $p=0,547$ ), haiguse progresseerumiseni kuluv aeg (vastavalt 7,4 ja 7,6 kuud,  $p=0,842$ ) ja ravivastuse määr (vastavalt 49,4% ja 45,7%,  $p=0,512$ ). Siiski oli gemtsitabiini ja tsisplatiini kombinatsioonil parem toksilisuse profiil kui MVAC'il.

#### Pankreasevähk

Randomiseeritud III faasi uuringus, millesse oli kaasatud 126 kaugelearenenud või metastaseerunud pankreasevähiga patsienti, ilmnes, et gemtsitabiinil oli statistiliselt oluliselt parem kliiniline ravivastus kui 5-fluorouratsiilil (vastavalt 23,8% ja 4,8%,  $p=0,0022$ ). Samuti täheldati gemtsitabiiniga ravitud patsientidel statistiliselt märkimisväärset progresseerumiseni kuluva aja pikenemist 0,9-st kuni 2,3 kuuni ( $\log\text{-rank } p<0,0002$ ) ja statistiliselt olulist elulemuse pikenemist mediaanväärtuses 4,4-st kuni 5,7 kuuni ( $\log\text{-rank } p<0,0024$ ), võrreldes 5-fluorouratsiiliga ravitud patsientidega.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

Randomiseeritud III faasi uuringus, millesse oli kaasatud 522 mitteopereeritava lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähiga (MVRKV) patsienti, ilmnes gemtsitabiini ja tsisplatiini kombinatsioonil statistiliselt oluliselt parem ravivastus kui tsisplatiinil üksi (vastavalt 31,0% ja 12,0%,  $p<0,0001$ ). Gemtsitabiini/tsisplatiiniga ravitud patsientidel täheldati ainult tsisplatiiniga ravitud patsientidega võrreldes haiguse progresseerumiseni kuluva aja statistiliselt olulist pikenemist 3,7-st kuni 5,6 kuuni ( $\log\text{-rank } p<0,0012$ ) ja elulemuse statistiliselt olulist pikenemist mediaanväärtusega 7,6-st kuni 9,1 kuuni ( $\log\text{-rank } p<0,004$ ).

Ühes teises randomiseeritud III faasi uuringus, millesse oli kaasatud 135 patsienti IIIB või IV staadiumi MVRKV-ga, täheldati gemtsitabiini ja tsisplatiini kombinatsioonil statistiliselt oluliselt kõrgemat ravivastust kui tsisplatiini ja etoposiidi kombinatsioonil (vastavalt 40,6% ja 21,2%,  $p=0,025$ ). Gemtsitabiini/tsisplatiiniga ravitud patsientidel täheldati haiguse progresseerumiseni kuluva aja statistiliselt olulist pikenemist 4,3-st kuni 6,9 kuuni ( $p=0,014$ ), võrreldes etoposiidi/tsisplatiiniga ravitud patsientidega.

Mõlemas uuringus leiti, et kahes ravirühmas esines sarnane taluvus.

#### Munasarjavähk

Randomiseeritud III faasi uuringus, millesse oli kaasatud 356 patsienti, kellel esines kaugelearenenud epiteeliline munasarjakartsinoom ja kellel oli tekkinud retsidiiv vähemalt 6 kuud pärast ravi lõppu plaatina preparaadiga, randomiseeriti patsiendid gemtsitabiini/karboplatiini (GCb) ravile või ainult karboplatiin-ravile (Cb). GCb-ravi saanud patsientidel täheldati haiguse progresseerumiseni kulunud aja statistiliselt olulist pikenedust 5,8-st kuni 8,6 kuuni (*log-rank*  $p=0,0038$ ), võrreldes Cb-ravi saanud patsientidega. Ravivastuste erinevused olid 47,2% GCb grupis *versus* 30,9% Cb grupis ( $p=0,0016$ ) ning elulemuse mediaanväärtuses 18 kuud (GCb) *versus* 17,3 kuud (Cb) ( $p=0,73$ ), mis olid GCb rühma kasuks.

### Rinnanäärmevähk

Randomiseeritud III faasi uuringus, millesse oli kaasatud 529 patsienti, kellel esines mitteopereeritav lokaalselt retsidiiveerunud või metastaseerunud rinnanäärmevähk retsidiiviga pärast adjuvant/neoadjuvant keemiaravi, täheldati gemtsitabiini ja paklitakseeli kombinatsiooni puhul haiguse dokumenteeritud progresseerumiseni kuluva aja statistiliselt olulist pikenedust 3,98-st kuni 6,14 kuuni (*log-rank*  $p=0,0002$ ) kui ainult paklitakseeliga ravitud patsientidel. Pärast 377 surmajuhtu oli üldine elulemus gemtsitabiini/paklitakseeli grupis 18,6 kuud ja paklitakseeli grupis 15,8 kuud (*log-rank*  $p=0,0489$ , HR (ohu suhtarv) 0,82) ja üldine ravivastus oli vastavalt 41,4% ja 26,2% ( $p=0,0002$ ).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Gemtsitabiini farmakokineetikat uuriti 7 uuringus 353 patsiendil – 121 naisel ja 232 mehel, vanuses 29...79 eluaastat. Ligikaudu 45 % patsientidest põdesid mitteväikerakk-kopsuvähki ja 35 % pankreasevähki. Annuste 500...2592 mg/m<sup>2</sup> korral, mida manustati infusioonina 0,4...1,2 tunni jooksul, saadi järgmised farmakokineetilised parameetrid.

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (möödetuna 5 minuti jooksul pärast infusiooni lõpetamist) oli 3,2...45,5 mikrogrammi/ml. Algühendi kontsentratsioon plasmas pärast annust 1000 mg/m<sup>2</sup>/30 minuti jooksul on suurem kui 5 mikrogrammi/ml ligikaudu 30 minutit pärast infusiooni lõpetamist ja veel üks tund hiljem suurem kui 0,4 mikrogrammi/ml.

### Jaotumine

Tsentraalne jaotusruumala naistel on 12,4 l/m<sup>2</sup> ja meestel 17,5 l/m<sup>2</sup> (inimestevaheline erinevus oli 91,9 %).

Perifeerne jaotusruumala on 47,4 l/m<sup>2</sup>. Perifeerne jaotusruumala ei olnud soost sõltuv.

Seonduvus plasmavalkudega oli tühine.

Poolväärtusaeg: See oli vahemikus 42...94 minutit, mis sõltus vanusest ja soost. Soovitatud annustamisrežiimi korral gemtsitabiin elimineerub peaaegu täielikult 5...11 tunni jooksul pärast infusiooni algust. Manustamisel üks kord nädalas gemtsitabiin ei kumuleeru.

### Biotransformatsioon

Gemtsitabiin metaboliseerub kiiresti maksas, neerudes, veres ja teistes kudedes tsütidiini deaminaasi abil. Gemtsitabiini intratsellulaarse metabolismi käigus tekivad gemtsitabiini mono-, di-, ja trifosfaadid (dFdCMP, dFdCDP ja dFdCTP), kusjuures farmakoloogilist aktiivsust omavad dFdCDP ja dFdCTP. Neid intratsellulaarseid metaboliite ei ole leitud plasmas ega uriinis. Peamine metaboliit 2'-deoksü-2',2'-difluorouridiin (dFdU), mida leidub nii plasmas kui uriinis, on inaktiivne.

### Eritumine

Süsteemne kliirens oli vahemikus 29,2 l/h/m<sup>2</sup> kuni 92,2 l/h/m<sup>2</sup>, mis sõltus nii vanusest kui soost (inimestevaheline erinevus oli 52,2 %). Naistel oli kliirens ligikaudu 25 % väiksem kui meestel. Vaatamata kiirele kliirensile nii meestel kui naistel näib kliirens vanusega vähenevat. Soovitatud gemtsitabiini annuse 1000 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna 30-minutilise infusioonina, puhul ei tohiks madalamad kliirensi väärtused naistel ega meestel osutada gemtsitabiini annuse vähendamise vajadusele.

Eritumine uriiniga: Vähem kui 10% eritub muutumatul kujul uriiniga.

Renaalne kliirens on 2...7 l/h/m<sup>2</sup>.

Manustamisele järgneva nädala jooksul eritub 92...98% manustatud gemtsitabiini annusest, millest 99% eritub uriiniga, peamiselt dFdU kujul ning 1% annusest eritub väljaheitega.

### dFdCTP kineetika

See metaboliit esineb perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes ja alljärgnev informatsioon käib nende rakkude kohta. Intratsellulaarsed kontsentratsioonid tõusevad proportsionaalselt gemtsitabiini annustega 35...350 mg/m<sup>2</sup>/30 minutis, mille tulemusel saavutatakse tasakaalukontsentratsioonid 0,4...5 mikrogrammi/ml. Kui gemtsitabiini kontsentratsioonid plasmas ületavad 5 mikrogrammi/ml, siis dFdCTP tasemed ei tõuse, mis osutab asjaolule, et selle metaboliidi moodustumine nendes rakkudes on küllastuv.

Lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg: 0,7...12 tundi.

### dFdU kineetika

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (3...15 minutit pärast 30-minutilise infusiooni lõppu, 1000 mg/m<sup>2</sup>) on 28...52 mikrogrammi/ml.

Madalaimad kontsentratsioonid pärast manustamist üks kord nädalas on 0,07...1,12 mikrogrammi/ml, kusjuures märkimisväärset kumuleerumist ei esine.

Plasmakontsentratsioonide ajagraafik on kolmefaasiline. Terminaalse faasi keskmine poolväärtusaeg on 65 tundi (vahemikus 33...84 tundi).

dFdU moodustumine algühendist on 91%...98%.

Keskmine tsentraalne jaotusruumala on 18 l/m<sup>2</sup> (vahemikus 11...22 l/m<sup>2</sup>).

Keskmine tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala (V<sub>ss</sub>) on 150 l/m<sup>2</sup> (vahemikus 96...228 l/m<sup>2</sup>).

Jaotumine kudedesse on ulatuslik.

Keskmine näiv kliirens on 2,5 l/h/m<sup>2</sup> (vahemikus 1...4 l/h/m<sup>2</sup>).

Kõik eritub uriiniga.

### Gemtsitabiini ja paklitakseeli kombineeritud ravi

Kombineeritud ravi ei muuda gemtsitabiini ega paklitakseeli farmakokineetikat.

### Gemtsitabiini ja karboplatiini kombineeritud ravi

Koos karboplatiiniga kombinatsioonis manustamine ei muuda gemtsitabiini farmakokineetikat.

### Neerukahjustus

Kerge kuni keskmise raskusega neerupuudulikkus (GFR 30...80 ml/min) ei avalda gemtsitabiini farmakokineetikale järjekindlat ja olulist toimet.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Korduvtoksilisuse uuringutes, mis kestsid kuni 6 kuud ja mis viidi läbi hiirte ja koertega, täheldati peamiselt raviskeemist ja annusest sõltuvat hematopoeesi pärssimist, mis oli pöörduv.

*In vitro* mutatsioonitestis ja *in vivo* luuüdi mikrotooma testis osutus gemtsitabiin mutageenseks. Pikaajalisi loomkatseid, mis hindaksid kartsinogeenset potentsiaali, ei ole läbi viidud.

Fertiilsusuuringutes põhjustas gemtsitabiin isastel hiirtel pöörduvat hüpospermatogeneesi. Emasloomade puhul mõju viljakusele ei ole leitud.

Loomkatsete tulemuste hindamine on näidanud reproduktsioonitoksilisust, nt sünnidefektid jt embrüo ning loote arengut mõjutavad toimed, tiinuse ning peri- ja postnataalse arengu häired.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Etanool 96%

Naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)

Vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks)

Süstevesi

## 6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal:

5 aastat

Infusioonilahus

Ravimi kasutusaegne füüsikalisk-keemiline stabiilsus pärast lahendamist 0,9%-lises naatriumkloriidi lahuses on tõestatud 3 päeva jooksul temperatuuril 2°...8° C või 30° C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmislahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°...8° C, välja arvatud juhul, kui lahendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist või lahendamist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvast klaasist (tüüp I) viaalid klorobutüülkummist korgiga ja alumiiniumist klõpskorgiga.

Pakendi suurused:

1 viaal 5,26 ml infusioonilahuse kontsentratsiooniga sisaldab 200 mg gemtsitabiini.

1 viaal 26,3 ml infusioonilahuse kontsentratsiooniga sisaldab 1000 mg gemtsitabiini.

1 viaal 39,5 ml infusioonilahuse kontsentratsiooniga sisaldab 1500 mg gemtsitabiini.

1 viaal 52,6 ml infusioonilahuse kontsentratsiooniga sisaldab 2000 mg gemtsitabiini.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Gemcitabine STADA 38 mg/ml infusioonilahuse kontsentrati tuleb enne kasutamist lahendada (vt lõik 4.4). Infusiooni manustamiseks on soovitatav kasutada suuri veene, et ära hoida veresoonte kahjustamist ja ekstravasatsiooni.

Käsitlemine

Infusioonilahuse valmistamisel ja hävitamisel tuleb järgida tsütotoksiliste ravimite käsitlemise tavapäraseid ohutusnõudeid. Lapseootel personal ei tohi ravimit käsitleda. Infusioonilahust tuleb käsitleda tõmbekapis, kasutades kaitseriietust ja -kindaid. Kui tõmbekappi pole võimalik kasutada, tuleb kaitsevarustust täiendada maski ja kaitseprillidega.

Preparaadi silma sattumisel võib see põhjustada tugevat ärritust. Silmi tuleb koheselt rohke veega põhjalikult loputada. Kui silmärritus jääb püsima, tuleb silmaarstiga konsulteerida. Lahuse sattumisel nahale loputage põhjalikult veega.

Lahendamise juhend

Gemtsitabiini steriilse infusioonilahuse kontsentrati lahendamiseks on ainus tunnustatud lahusti naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus (ilma säilitusaineteta).

Alljärgnevid juhiseid tuleb täpselt järgida, et ära hoida kahjulikke tagajärgi:

1. Gemtsitabiini infusioonilahuse kontsentradi lahjendamisel veenisisesel infusioonina manustamiseks kasutage aseptika nõudeid.
2. GEMCITABINE STADA infusioonilahuse kontsentradi on selge, värvitu või kergelt kollakas lahus, milles gemtsitabiini kontsentratsioon on 38 mg/ml. **Kogu patsiendile vajalik gemtsitabiin 38 mg/ml infusioonilahuse kontsentradi kogus tuleb lahjendada vajalikku kogusesse steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusesse (ilma säilitusaineteta), et vältida etanoolist tulenevaid kõrvaltoimeid, ja manustada 30 minuti jooksul.** Lahjendatud lahus on selge, värvitu või kergelt kollakas lahus.
3. Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida osakeste olemasolu ja värvimuutuse osas. Kui te märkate lahuses osakesi, ei tohi lahust manustada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
D61118 Bad Vilbel  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

643609

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.08.2009  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.01.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

jaanuar 2018